

Sekundäre Myopathie bei Hyperthyreose

Marcel Baumüller

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der
Universität München
Komm. Direktor: Prof. Dr. H.J. Karl

Sekundäre Myopathie bei Hyperthyreose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Marcel Baumüller

aus
Dachau

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. L. Raith

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.J. Karl

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.6.1976



Mein besonderer Dank gilt
Herrn Privat-Dozent Dr. Ludwig Raith
für die freundliche Überlassung des
Themas und die liebenswürdige Un-
terstützung bei der Ausarbeitung.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung und Fragestellung	1
B) Myopathie bei Hyperthyreose	2
1. Alters- und Geschlechtsverteilung	2
2. Symptomatologie	3
a) Allgemeine Symptomatologie	3
b) Neurologische Symptomatologie	4
3. Histologische Veränderung der Muskulatur	7
4. Biochemische Befunde	9
a) Serum Elektrolyte	9
b) Muskelelektrolyte und Wassergehalt	9
c) Kreatin in Urin, Serum und Muskel	11
d) Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatinphosphokinase (CPK) im Muskel	12
e) Serum Enzyme	12
5. Zeitlicher Zusammenhang zwischen der Hyperthyreose und dem Auftreten der Myopathie	14
6. Verlauf der Myopathie unter der Therapie	14
7. Kasuistik	16
C) Thyreotoxische oculäre Myopathie	21
1. Symptomatik	21
2. Augenmuskelparesen	21
3. Histologische Befunde	22
a) Strukturelle Veränderungen des orbitalen Fettgewebes	22
b) Veränderungen der extraokularen Muskeln	22
D) Diskussion	24
E) Zusammenfassung	25
F) Literaturverzeichnis	26
Lebenslauf	

A) Einleitung und Fragestellung

Bathurst (2) hat 1859 zum ersten Male auf die Beziehung zwischen Muskelfunktionsstörungen und Schilddrüse hingewiesen. Die Schilddrüsenhormone steigern den Stoffwechsel der Muskulatur und können Symptome einer Myopathie hervorrufen. Aufgabe dieser Arbeit ist es, an Hand der in der Literatur veröffentlichten Fälle die Bedeutung von Muskelfunktionsstörungen bei einer Überfunktion der Schilddrüse darzulegen und den Verlauf, sowie die optimale Behandlung herauszuarbeiten.

B) Myopathien bei Hyperthyreose

1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die bisher umfassendste klinische Studie aus dem Jahr 1963 von Satoyoshi und Mitarbeiter (21) beschreibt 240 Patienten. Darunter waren 47 Männer und 193 Frauen. Im Alter zwischen 10 und 60 Jahren, wobei das mittlere Alter, bezogen auf beide Geschlechter, bei 33 Jahren lag. Nosedá (14) fand bei einem Krankengut von 94 Fällen mit Hyperthyreose 17 Patienten, die das Bild einer chronischen Myopathie zeigten. Hierbei lag das Alter zwischen 51 und 74 Jahren.

Dieses relativ höhere Durchschnittsalter führt der Autor auf das hohe Alter der von ihm untersuchten Fälle mit Hyperthyreose zurück. Von Milikan und Haines (13) wurden bereits 1953 9 Fälle von thyreotoxischer Myopathie berichtet. Darunter waren 7 Männer und 2 Frauen. Klute (9) und Engel (4) beschrieben jeweils 2 Fälle, wobei es sich bei Kluthe um jeweils einen männlichen und einen weiblichen Patienten und bei Engel um 2 weibliche Patienten handelte.

	Zahl der Patienten	♂	♀	Alter	Mittelwert
Satoyoshi	240	47	193	10-60	33,0
Nosedá	17	3	14	51-74	62,9
Milikan und Haines	9	7	2	31-66	46,0
Kluthe	2	1	1	41-45	43,0
Engel	2	0	2	40-45	42,5
Gesamt	270	58	212	10-74	35,5 Jhr.

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung von Patienten mit thyreotoxischer Myopathie

Das Durchschnittsalter in dem eine Myopathie bemerkt oder klinisch manifest wird, gewichtet auf die Anzahl der gesamten Fälle, liegt bei 35,5 Jahren (siehe Tabelle 1). Vergleicht man den Mittelwert des Alters, in dem die thyreotoxische Myopathie klinisch manifest wird, mit dem Altersgipfel der Patienten mit Hyperthyreose, der bei 45 Jahren liegt, so zeigt sich, daß die thyreotoxische Myopathie bei jungen Kranken mit Hyperthyreose auftritt. Betrachtet man die Geschlechtsverteilung, so ist das weibliche Geschlecht, wie auch bei der Hyperthyreose etwa 4 mal so stark betroffen, als das männliche Geschlecht.

2. Symptomatologie

a) Allgemeine Symptomatologie

In jedem der in den Kasuistiken beschriebenen Fällen ergab die klinische Untersuchung neben dem myopathischen Grundbeschwerden, die den Patienten zum Arzt geführt hatten, eine manifeste Hyperthyreose. Nach Ramsey (19) zeigten 80 - 100% seiner Patienten mit Hyperthyreose myopathische Veränderungen.

Satoyoshi und Mitarbeiter (21) konnten die Diagnose einer gleichzeitig bestehenden Hyperthyreose in allen Fällen mit Hilfe der Bestimmung des Grundumsatzes, der I^{131} Aufnahme und des PBI-Wertes nachweisen. In Tabelle 2 wird der prozentuale Anteil der auftretenden Hauptsymptome bei Patienten mit Hyperthyreose und Myopathie dargestellt.

	Nosedá	Milikan u. Haines	Kluthe	Engel	Gesamt
Zahl der Patienten	17	9	2	2	30
Gewichtsverlust im Mittel	12,5 kg	18,0 kg	6,5 kg	?	13,5 kg
Exophthalmus	28,6 %	66,6 %	100 %	50,0 %	44,5 %
Schilddrüsenvergrößerung	82,3 %	88,8 %	0,0 %	100 %	76,6 %
Tachykardie	81,8 %	88,8 %	50,0 %	50,0 %	60,5 %
Grundumsatz	+40,2 %	+51,2 %	+58,0 %	+60,5 %	+46,0 %

Tabelle 2: Prozentualer Anteil der Symptome bei Patienten mit thyreotoxischer Myopathie

Die Daten in Tabelle 2 zeigen, daß der Gewichtsverlust bei Patienten mit thyreotoxischer Myopathie im Durchschnitt ziemlich hoch ist. Dies scheint auf die Muskelatrophie und der damit verbundenen Verminderung des intrazellulären Wassergehaltes zurückzuführen zu sein.

Weiterhin kann man entnehmen, daß es im Rahmen der allgemeinen Hyperthyreosezeichen kein spezifisches Merkmal gibt, welches alle Patienten mit einer Myopathie bei Schilddrüsenüberfunktion haben.

b) Neurologische Symptomatologie

Aus allen Arbeiten (4, 5, 12, 13, 14, 21) geht hervor, daß die Muskelatrophie und -schwäche vorwiegend im Bereich der Schultergürtel- und Oberarmmuskulatur lokalisiert waren.

Nosedá (14) berichtet hierzu:

"In 3 Fällen waren beide Sternocleidomastoidei bis zu einem dünnen Strang verschmälert. Muskelatrophien im Bereich des Schultergürtels konnten wir in 13 Fällen nachwei-

sen (Mm. infra und supra spinam 12 mal, Deltoides 9 mal, Pectoralis 5 mal und Trapezius 4 mal). In 6 Fällen war an den Oberarmen ein mäßiger Muskelschwund feststellbar, wobei hauptsächlich der Biceps- und Tricepsmuskel betroffen waren. Nur 2 mal waren die Vorderarmmuskeln vollständig und 4 mal die Mm. interossei und Thenarmuskeln leicht atrophisch. Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß die Atrophien vorwiegend im Bereich der Schultergürtel- und Oberarmmuskulatur lokalisiert waren. In einigen wenigen Fällen wurden aber auch die Sternocleidomastoidei, die Vorderarm-, Rumpf- und Beinmuskulatur in den Krankheitsprozeß einbezogen. Die Schultermuskulatur war in 14 Fällen mäßig bis stark geschwächt (Deltoides 14 mal, Mm. supra und infra spinam 14 mal, Trapezius 9 mal, Pectoralis 4 mal, Latissimus dorsi 3 mal, Serratur 1 mal). An den Oberarmen (Triceps und Biceps) beobachteten wir 13 mal und an den Vorderarmen und Händen 6 mal eine Muskelschwäche. Die Bauch- und Erector-trunci-Muskulatur sowie der Iliopsoas waren bei 13 Patienten stark geschwächt. Etwas weniger waren Quadriceps und Unterschenkelreflexoren (2- bzw. 1 mal) betroffen. 7 Patienten wiesen eine mäßige bis starke Kraftverminderung im Bereich der Hals- und Nackenmuskulatur auf."

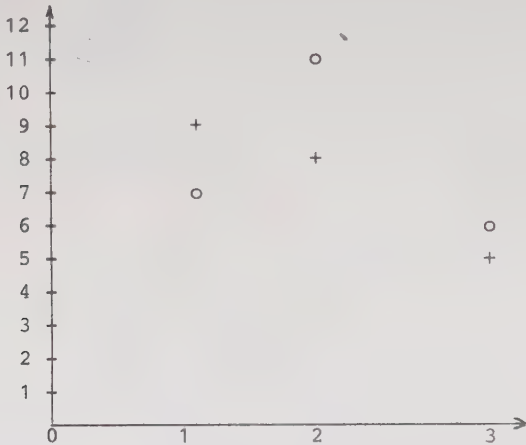
Millikan und Haines (13) berichten von einem Patienten mit schwerer Muskelatrophie und -schwund, sowohl der Schulter- als auch gleichzeitig der Beckengürtelmuskulatur, während zwei Patienten bei mäßigen Schultersymptomen eine schwere Beckengürtelsymptomatik zeigten. Weitere 6 Fälle wiesen im Bereich der Schulter nur eine mäßige Schwäche auf, während bei zwei Patienten diese Muskelgruppe kaum betroffen war. Im Bereich des Beckengürtels konnte bei 4 Patienten ein mäßiger Muskelschwund nachgewiesen werden. In 2 Fällen waren bezüglich dieser Muskeln kaum Symptome nachzuweisen.

Satoyoshi und Mitarbeiter (21) fanden mit Hilfe von Muskelbiopsien in 63% ihrer Fälle myopathische Zeichen, dagegen

nur in 7% Muskelatrophien.

An Hand des vorliegenden Untersuchungsmaterials ergibt sich folgende Verteilung der Schwere der Symptome:

Zahl der Fälle



Stärke der myopathischen Zeichen

Tabelle 3: Verteilung und Intensität myopathischer Zeichen bei Befall der Schultergürtel- bzw. Beckengürtelmuskulatur.

Stärke der myopathischen Zeichen:

0 normal

1 leicht

2 mittel

3 schwer

+ Befall der Schultergürtelmuskulatur

o Befall der Beckengürtelmuskulatur

Die Verteilung zeigt, daß bei Hyperthyreosepatienten mit leichten myopathischen Zeichen hauptsächlich die Schulter-

gürtelmuskulatur betroffen ist. Bei stärkeren Beschwerden wird jedoch die Beckengürtelmuskulatur mehr betroffen.

Dies wird im "signe du tabouret" der französischen Literatur, als diagnostisches Zeichen einer länger bestehenden Hyperthyreose gewertet (11).

3. Histologische Veränderung der Muskulatur

Adams und Mitarbeiter (1) fanden schon 1962, daß bei lichtmikroskopischer Betrachtung histologische Muskelveränderungen auch bei schwerer klinischer Symptomatologie gering sein oder sogar ausbleiben können. Dies konnte auch von anderen Autoren bestätigt werden (5, 14). Engel und Mitarbeiter (4) konnten lichtmikroskopisch zwischen meist unveränderten Muskelfasern einzelne atrophierte Fasern und fettige Infiltrationen erkennen.

Nosedá (14) berichtet von "Muskelfaserverschmälerung bis zur Atrophie, gelegentlich mit zentral gelegenen Kernen, dunkle chromatinreiche, in Klumpen und in Reihen angesammelte Kerne. Keine Gefäßveränderungen, keine Regenerate." Diese Befunde sind nach seiner Meinung unspezifischer Natur und nicht nur bei der hyperthyreotischen, sondern auch bei anderen endokrinen Myopathien zu finden.

Bei dem von Satoyoshi (21) beobachteten Krankengut fanden sich bei 68% der Patienten mit thyreotoxischer Myopathie eine Vielzahl von pathologischen Veränderungen. Der Autor nimmt einen Zusammenhang zwischen der Intensität der klinischen Symptome der Hyperthyreose und der histologischen Veränderung an. Bei Patienten, bei denen die Hyperthyreose weniger als ein Jahr anhielt, fand er in 50% der Fälle, bei länger andauernder Hyperthyreose dagegen in 85% pathologische Muskelbefunde. Die im Lichtmikroskop sichtbaren pathologischen Veränderungen kamen hauptsächlich auf zellulärer Ebene und dann nur in einigen vereinzelt Muskelfasern vor.

Nur 20% der Biopsien zeigten Änderungen im interstitiellen Raum, bestehend aus Ödemen, zellulärer Infiltration und Stauung. Dagegen fand man eine Homogenisation oder granuläre Degeneration von Muskelfasern in 19 von 25 Muskelproben. In 8 Fällen sah man geschrumpfte, faltige Fasern; in 4 Fällen basophile Flecken. Bei 13 Proben waren die sarcolemmalen Kerne vergrößert. Glycogen war in 17 Muskelbiopsien vermindert. Bei der PTAH-Färbung (Phosphotungstic acid hematoxylin) sah man in 50% der Fälle den Verlust der Querstreifung oder auch eine "floculäre" Degeneration einiger Muskelfasern. Bei keiner der Proben konnte eine fettige Degeneration nachgewiesen werden.

Engel und Mitarbeiter (4) fanden bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen, daß die normal glatte Oberfläche der Muskelfasern irreguläre Falten von 0,25 bis 1,5 μ Länge zeigte. Sie enthielten pinocytotische Bläschen, Glycogengranula und einige Mitochondrien. Eine große Zahl von pathologischen Veränderungen fand sich im Innern der Muskelfaser, hauptsächlich in Kernnähe. Viele Mitochondrien zeigten einen Teilersatz ihres ursprünglichen Inhalts, so helles, amorphes Material mit kleinen dichten Granula. In anderen Mitochondrien war der Inhalt durch dichte Granula, Membranfragmente oder -trümmer ersetzt. Angrenzend an unveränderten Mitochondrien fanden sich Vesikel mit membranösen Fragmenten oder Trümmern, granulärem und amorphem Material. Da diese Strukturen, denen von degenerierten Mitochondrien mit pathologischem Inhalt gleichen, nimmt man an, daß sie durch einen totalen Ersatz von Mitochondrieninhalt ursprünglich aus diesen gebildet wurden. In Längsschnitten von einigen Muskelfasern fanden sich bis zu 4 μ verlängerte Mitochondrien.

In manchen Muskelfasern fanden sich vocale Erweiterungen des tubulären Systems. In diesen Fasern waren die unmittelbar an die Mitochondrien angrenzenden Teile des sarcoplas-

matischen Reticulums nicht pathologisch verändert. Schließlich enthielten einige Muskelfasern subsarcolemmale Glycogenspeicher von 6μ Länge und 4μ Breite, in denen irregulär geformte Vesikel und einige Mitochondrien gesehen werden konnten. Die Myofibrillen und Zellkerne zeigten keine pathologischen Veränderungen.

4. Biochemische Befunde

a) Serum Elektrolyte

Satoyoshi und Mitarbeiter (21) führten eine Untersuchungsreihe von 80 Patienten mit thyreotoxischer Myopathie und 32 Patienten mit einfacher, euthyreoter Struma als Kontrolle durch. Hierbei stellten sie, wie in Tabelle 4 gezeigt wird fest, daß alle Werte im Bereich der Norm lagen. Diese Ergebnisse konnten von Kluthe (9) bestätigt werden.

	Hyperthyreose	Kontrolle
Serumnatrium	$138,8 \pm 9,53$ (SD)	$143,7 \pm 9,26$ (SD)
Serumkalium	$4,6 \pm 0,47$ (SD)	$4,5 \pm 0,61$ (SD)
Serumchlorid	$103,8 \pm 5,40$ (SD)	$104,1 \pm 4,84$ (SD)

Tabelle 4: Serumelektrolyte bei Patienten mit thyreotoxischer Myopathie und Kontrollpersonen nach Satoyoshi (21)

b) Muskelelektrolyte und Wassergehalt

Von Satoyoshi und Mitarbeitern (21) wurden erstmals Untersuchungen über die Muskelelektrolyte durchgeführt. In Tabelle 5 werden die Ergebnisse der Muskelbiopsien aus dem M. sternocleidomastoideus von 24 Patienten mit thyreotoxischer Myopathie und 19 Kontrollpatienten mit euthyreoter Struma berücksichtigt.

	Hyperthyreose (g/kg)	Kontrolle (g/kg)
Gesamtwassergehalt		
g/kg feuchte Probe	a) 774,3 $\pm$ 31,73	795,8 $\pm$ 19,38
g/kg trockene Probe	b) 348,3 $\pm$ 44,25	393,8 $\pm$ 45,77
Extrazelluläres Wasser		
g/kg feuchte Probe	a) 258,8 $\pm$ 34,77	258,5 $\pm$ 29,76
g/kg trockene Probe	b) 116,8 $\pm$ 24,24	128,3 $\pm$ 21,80
Intrazelluläres Wasser		
g/kg feuchte Probe	a) 516,0 $\pm$ 31,18	537,3 $\pm$ 29,22
g/kg trockene Probe	b) 231,6 $\pm$ 29,69	266,1 $\pm$ 32,08
Intrazelluläres Kalium		
mEq./kg feuchte Probe	a) 77,93 $\pm$ 4,655	89,92 $\pm$ 7,111
mEq./100g trockene Probe	b) 35,13 $\pm$ 3,776	44,37 $\pm$ 5,280
Intrazelluläres Natrium		
mEq./kg feuchte Probe	a) 12,95 $\pm$ 7,892	6,59 $\pm$ 6,006
mEq./100g trockene Probe	b) 5,69 $\pm$ 3,413	3,11 $\pm$ 2,750

Tabelle 5: Wasser-, Kalium- und Natriumgehalt von Patienten mit thyreotoxischer Myopathie und Kontrollpersonen nach Satoyoshi (21)

- a) Unter der "feuchten Probe" verstehen die Autoren frisch entnommene Biopsie, die in Stücke geschnitten, sofort auf -30°C gefroren und daraufhin gewogen wurde.
- b) Die "trockene Probe" wurde wie die feuchte Probe vorbehandelt, 48 Stunden lang bei 110°C getrocknet und anschließend gewogen.

Aus der Tabelle geht hervor, daß das Muskelgewebswasser bei der Hyperthyreose in der "feuchten Probe" durchschnittlich um 2,7%, in der "trockenen Probe" um 11,6% vermindert

ist. Diese Abnahme beruht auf der Verminderung des intrazellulären Wassers, in der "feuchten Probe" um 3,9%, in der "trockenen Probe" um 12,9%, gegenüber den Kontrollpersonen. Außerdem kann der Tabelle entnommen werden, daß die intrazelluläre Kaliumkonzentration gegenüber den Kontrollpersonen um 13,3% beziehungsweise 20,8% in der "trockenen Probe", vermindert ist. Reziprok hierzu ist die Konzentration des intrazellulären Natriums in beiden Proben gegenüber dem Kontrollwert nahezu verdoppelt. Hieraus schließt der Autor, daß die Membrane der Muskelzellen bei der thyreotoxischen Myopathie für Elektrolyte vermehrt durchgängig sind.

c) Kreatin in Urin, Serum und Muskel

Satoyoshi und Mitarbeiter (21) stellten bei allen Patienten thyreotoxischer Myopathie eine "signifikante" Kreatinurie fest, wobei diese nicht geschlechtsabhängig war.

Der Autor bestimmte das Serumkreatin und Serumkreatinin bei 17 myopathischen Hyperthyreosepatienten und 12 Kontrollpersonen. Die Werte sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

	Hyperthyreose	Kontrolle
Serumkreatin		
mg/100 ml	$1,65 \pm 0,66$	$0,97 \pm 0,27$
Serumkreatinin		
mg/100 ml	$0,88 \pm 0,37$	$0,95 \pm 0,17$

Tabelle 6: Serumkreatin und Serumkreatinin bei Patienten mit thyreotoxischer Myopathie und bei Kontrollpersonen nach Satoyoshi (21)

Es zeigt sich, daß das Serumkreatin bei Patienten mit thyreotoxischer Myopathie deutlich erhöht ist. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Kreatinin, im Serum, oder Urin und der Schwere der Erkrankung konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 7 zeigt die Beziehung zwischen der thyreotoxischen Muskelatrophie und dem Muskelkreatin, die Satoyoshi und Mitarbeiter (21) bei 24 Hyperthyreotikern fanden. Zur Kontrolle dienten 10 Biopsien von Patienten mit euthyreoter Struma.

Grad der Atrophie	Zahl der Fälle	Muskelkreatin mg/100g
keine	8	325,4 $\pm$ 18,9
leicht	6	255,5 $\pm$ 43,7
mäßig	4	249,2 $\pm$ 37,1

Tabelle 7: Muskelkreatiningehalt im Vergleich zur Atrophie bei Patienten mit thyreotoxischer Myopathie

d) Adenosintriphosphat (ATP) und Creatinphosphokinase (CPK) im Muskel

Die ATP und CPK-Bestimmung im Muskelgewebe führten Satoyoshi und Mitarbeiter (21) bei 14 Hyperthyreotikern und 11 Kontrollpatienten durch. Hierbei zeigte sich, daß der Creatinphosphatwert durchschnittlich um 44% gegenüber dem Kontrollwert vermindert war. Ebenso zeigt die ATP-Konzentration im Muskel eine Verminderung von 26% gegenüber euthyreotem Vergleichsgewebe.

e) Serum Enzyme

Nosedá (14) untersuchte bei 7 Patienten mit thyreotoxischer Myopathie und bei 24 Hyperthyreotikern ohne Myopathie als

Kontrollpersonen folgende Enzyme:

Glutamat-Oxalat-Transaminase	(GOT)	Normalwert bis	12 mU/ml
Glutamat-Pyruvat-Transaminase	(GPT)	" bis	12 mU/ml
Diphosphofructaldolase	(DFA)	" bis	4 mU/ml
Lactatdehydrogenase	(LDH)	" 80 bis	200 mU/ml
Creatinphosphokinase	(CPK)	" bis	1 mU/ml

Hierbei fand sich, daß bei thyreotoxischer Myopathie vereinzelt eine leichte, jedoch noch im Normbereich liegende Erhöhung der Serumenzyme auftritt. Die Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant (siehe Tabelle 8).

	Myopathie		Kontrolle	
GOT	11	$\pm$ 4,14	11	$\pm$ 1,2
GPT	9,5	$\pm$ 1,6	9	$\pm$ 1,06
DFA	5,5	$\pm$ 1,0	5,2	$\pm$ 0,7
LDH	206	$\pm$ 32	193	$\pm$ 27
CPK	0,2	$\pm$ 0,2	0,4	$\pm$ 0,3

Tabelle 8: Enzymbestimmungen bei Patienten mit thyreotoxischer Myopathie und Kontrollpersonen (Angaben in mU/ml)
nach Nosedá (14)

Satoyoshi und Mitarbeiter (21) fanden bei ihren Enzymbestimmungen eine deutliche Erhöhung der CPK im Serum, dagegen normale Werte der GOT, LDH und DFA. Schimrigk (22) stellte bei seinen 1972 durchgeführten Untersuchungen bei fast allen seinen Patienten mit thyreotoxischer Myopathie eine Erhöhung der CPK fest.

5. Zeitlicher Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und dem Auftreten der Myopathie

Millikan und Haines (13) vertreten die Ansicht, daß die Myopathie als Folge einer kurzdauernden, schweren Hyperthyreose aufzufassen sei. Nosedá (14) berichtet in seiner Studie, daß alle Patienten den Arzt aufsuchten, als sie Beschwerden von Seite der Schilddrüse verspürten. Die Muskelsymptome machten sich erst im weiteren Verlauf der Erkrankung bemerkbar, so daß der genaue Zeitpunkt ihres Entstehens nicht mit Sicherheit erfaßt werden konnte. Der Autor fand bezüglich der Art, Schwere und Dauer der Hyperthyreose keinen Unterschied zwischen den Fällen mit und ohne Myopathie. Kluthe (9) stellt in seinen Beobachtungen fest, daß in einem Fall die thyreotoxische Myopathie zu Beginn der Erkrankung im Vordergrund steht, jedoch lange Zeit verkannt werden kann. Bei einem anderen Patienten fand er bei relativ leichter Hyperthyreose, eine ausgeprägte Myopathie vor. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß die Myopathie sich mitunter erst Monate nach der klinischen Manifestation der Hyperthyreose entwickelt. Engel (4) fand, daß die Hyperthyreose relativ mild und lange dauert, oder erst einige Wochen vor dem Auftreten muskulärer Zeichen, erscheinen kann. Satoyoshi und Mitarbeiter (21) nehmen an, daß die Myopathie sowohl auf eine langdauernde, milde, als auch auf eine kurzzeitige, schwere Schilddrüsenüberfunktion zurückzuführen ist.

6. Verlauf der Myopathie unter der Therapie

Nosedá (14) führte bei allen Patienten eine Behandlung mit Radiojod durch. Der Autor berichtet hierzu:

"Von den 17 myopathischen Fällen konnten wir nur 10 Patienten neurologisch nachkontrollieren, da 2 bereits verstorben waren und 5 weitere die Aufforderung zur Nachkontrolle nicht Folge leisteten. Bei 3 Patienten war die Schilddrüse

senfunktion nach 4 - 7 monatiger Behandlung mit Radiojod deutlich gebessert, obschon noch nicht vollständig normalisiert. In allen drei Fällen waren auch die myopathischen Zeichen nicht mehr in so ausgeprägtem Maße vorhanden; lediglich noch eine leichte Kraftverminderung in allen und leichte Muskelatrophien in 2 Fällen waren objektivierbar. Bei weiteren 5 Patienten hatte sich die Schilddrüsenfunktion nach 6 - 24 Monate langer Radiojod-Behandlung bereits normalisiert, in 4 davon hatten sich auch die Muskelsymptome zurückgebildet. Nur in einem Fall traten die myopathischen Zeichen danach deutlicher in Erscheinung. In zwei anderen Fällen war ein Monat nach Behandlung noch keine Besserung des Muskelzustandes eingetreten.

In einem Fall trat trotz Normalisierung der Schilddrüsenfunktion eine merkliche Verschlechterung der myopathischen Symptomatologie ein. Wie die erneute histologische Muskeluntersuchung mit dem Befund einer starken Vermehrung des Bindegewebes zeigte, war an eine Besserung des Zustandes unter diesen Umständen kaum mehr zu denken."

Millikan und Haines (13) therapierten 2 Patienten mit Radiojod. Unter dieser Behandlung nahmen die Patienten wieder deutlich an Gewicht zu und die Myopathie mit allen Symptomen verschwand. Der bei einem Patienten bestehende Exophthalmus zeigte jedoch keine Änderung. Nach zwei Jahren waren beide Patienten wieder euthyreot. In 6 Fällen führten die Autoren nach einer hochdosierten Jodbehandlung (mit Lugol'scher Lösung) eine Thyroidektomie durch. Hierbei zeigte sich, daß dadurch die Myopathie in allen Fällen nach 2 - 7 Monaten vollständig zurückging. Lediglich von einem Patienten können die Autoren keinen Erfolg berichten. Dieser wurde mit dem Thyreostaticum Propylthiouracil therapiert, nahm jedoch sein Therapeuticum nicht, beziehungsweise nur unregelmäßig ein und kam nicht mehr zur Kontrolle in die Klinik.

Kluthe (9) behandelte einen Patienten mit Prophylthiouracil (50 mg/die) und Thyreoidin (0,1 mg/ alle 2 Tage). Schon unter dieser Therapie trat eine leichte Besserung ein. Später wurden 6 mC Radiojod verabreicht. Hierdurch kam es zur weitgehenden Normalisierung der klinischen Symptomatik und der biochemischen Befunde.

Satoyoshi und Mitarbeiter (21) versuchten eine Therapie mit täglich 3 g Kaliumchlorid. Hierbei zeigte sich eine bis zur Normalisierung gehende Verminderung der Kreatinurie und des Serumkreatins. Die weitere Behandlung der Patienten bezüglich der Hyperthyreose wird von den Autoren nicht beschrieben.

Engel (4) führte ebenso wie die vorhergehenden Autoren (9, 13, 14) eine thyreostatische Behandlung mit Propylthiouracil beziehungsweise Methidmazol durch. Auch hier zeigte sich eine vollkommene Besserung der Symptome, wobei beide Patienten nach 5 Wochen wieder euthyreot waren.

7. Kasuistik

Charakteristische Epikrisen einzelner Autoren:

Fall 1 (Nosedá (14))

Ein 63-jähriger Patient erkrankte mit Herzklopfen, Müdigkeit, Tremor, Schwitzen und mäßiger Gewichtsabnahme. Zwei Jahre danach traten Schmerzen im Genick und in den Schultern auf, mit zunehmenden Atrophien der Schultergürtelmuskulatur. Die neurologische Abklärung ergab zusammen mit den Befunden der Elektromyographie und Muskelbiopsie deutliche myopathische Zeichen im Bereich der Hals-, Nacken-, Schulter- und Oberarmmuskulatur. Mit Hilfe des Radiojodtestes wurde ein dekompenziertes toxisches Adenom nachgewiesen. Somit ergab sich die Diagnose einer chronischen Myopathie bei dekompenziertem toxischem Adenom. Ungeachtet

der Behandlung des toxischen Adenoms mit Radiojod und trotz prompter Normalisierung der Schilddrüsenfunktion, trat eine Verschlechterung der Muskelsymptome ein, nun auch mit Befall der Rumpfmuskulatur. Die erneute Abklärung bestätigte die Diagnose einer Myopathie; eine Myositis konnte ausgeschlossen werden.

Fall 2 (Nosedá (14))

Eine 74-jährige Patientin erkrankte 1963 mit progressiven Muskelschwund und Kraftverminderung in der Schulter-, Arm- und Handmuskulatur beidseits, verbunden mit Diarrhoe und Gewichtsabnahme von 10 kg. Der Radiojodtest zeigte eine diffuse Hyperthyreose. Im Elektromyogramm und in der Muskelbiopsie des rechten M. deltoideus waren deutliche myopathische Zeichen nachweisbar. Somit wurde die Diagnose einer chronischen thyreotoxischen Myopathie gestellt. Nach der Behandlung mit Radiojod hatte sich die Schilddrüsenfunktion bereits im Frühjahr 1965 wieder normalisiert und auch die Ausfälle an der Muskulatur bildeten sich zusehends zurück. Trotzdem waren bei der Untersuchung vom August 1966 noch leichte klinische und elektromyographische Zeichen vorhanden.

Fall 3 (Nosedá (14))

Ein 64-jähriger Patient erkrankte 1964 mit Schwitzen, Herzklopfen, Atemnot, Zittern der Hände, Gewichtsverlust von 24 kg, progressiver, sehr ausgeprägter Muskelatrophie und Kraftverminderung an den Mm. sternocleidomastoidei, der Schulter- und Armmuskulatur beidseits und starker Kraftverminderung am Rumpf. An den unteren Extremitäten waren Atrophien leichteren Grades nachweisbar. Der Radiojodtest ergab eine diffuse Hyperthyreose. Im Elektromyogramm und in der Muskelbiopsie wurden deutliche myopathische Zeichen gefunden. Somit wurde die Diagnose einer chronischen hyperthyreoten Myopathie gestellt. Nach der Behandlung mit Radio-

jod stellte sich eine deutliche Besserung der Muskelfunktionsstörung ein.

Fall 4 (Millikan und Haines (13))

Ein 35-jähriger Mann kam im März 1948 in die Klinik. Er klagte über Nervosität, leichte Ermüdbarkeit und eine seit fast 2 Jahren bestehende allgemeine Schwäche, die zu einer Arbeitsunfähigkeit führte. Sein Gewichtsverlust betrug 21,2 kg. Bei den Untersuchungen zeigte sich ein mäßiger Schwund und Kräfteverlust der Schultergürtelmuskulatur. Der Schwund und Kräfteverlust der Beckenmuskulatur war wesentlich ausgeprägter. Es bestand ein leichter Exophthalmus und eine diffuse Vergrößerung der Schilddrüse. Die Pulsfrequenz lag bei 115 und war regelmäßig. Der Grundumsatz lag bei + 66%. Die Röntgenthoraxaufnahme zeigte keine Besonderheiten. Der Curaretest war normal und der Neostigminetest negativ.

Fall 5 (Millikan und Haines (13))

Eine 31-jährige Frau klagte über einen Gewichtsverlust von 12,2 kg und eine seit 6 Monaten bestehende Schwäche in den Beinen. Die Beinschwäche beeinträchtigte die Patientin hauptsächlich wenn sie sich von einem Stuhl erhob, oder wenn sie Treppen stieg. Während der letzten Monate hatte die Patientin auch Schwierigkeiten die Arme beim Frisieren hoch zu bringen. Die Untersuchung zeigte sowohl eine ziemliche Schwäche als auch Schwund der Schultergürtelmuskulatur. Wesentlich stärker traten diese Zeichen im Bereich der Beckenmuskulatur auf. An den Unterarmen und an den Händen waren auch schon leichte Zeichen von Veränderungen zu sehen. Die Streckreflexe waren normal bis etwas gesteigert. Weiter sah man einen leichten generalisierten Tremor, einen fraglichen Exophthalmus und eine leichte diffuse Vergrößerung der Schilddrüse. Die Pulsfrequenz war regelmäßig und betrug 96 Schläge pro Minute. Der Grundumsatz war + 59%.

Die Röntgenaufnahme des Thorax ergab keinen pathologischen Befund. Der Curaretest war normal und der Neostigmintest negativ.

Fall 6 (Kluthe (9))

Ein 45-jähriger Patient erlitt Ende Oktober 1964 bei einem Sturz von einer Leiter Prellungen am Rücken. Von seinem Hausarzt wurde er mit einem "Balsam" behandelt. Wenige Tage später bemerkte er ein starkes Schwächegefühl und Schmerzen in den Beinen, vor allem in beiden Waden. Er konnte sich nur mit Hilfe eines Stockes fortbewegen und mußte sich beim Treppensteigen mit beiden Händen mühsam am Geländer hochziehen. Wegen dieser Beschwerden wurde er vom Hausarzt zu einem Orthopäden geschickt, der ihn 1964 in eine neurologische Spezialklinik überwies. Anfang Januar wurde der Verdacht auf eine Schilddrüsenüberfunktion geäußert und der Patient kam Anfang Februar 1965 zur Klärung des Krankheitsbildes in die Klinik. Hier zeigte sich, daß in einem Krankenhaus anlässlich einer Cholezystektomie der Verdacht auf eine Hyperthyreose geäußert wurde, die jedoch nicht weiter behandelt wurde. Bei genauer Anamnese stellte sich heraus, daß neben den geschilderten Gehstörungen im November 1964 auch Schweißausbrüche, Hitzegefühl und Herzklopfen aufgetreten waren. Seitdem hatte der Patient auch an Gewicht verloren. Der Gewichtsverlust von November 1964 bis Januar 1965 betrug etwa 10 kg. Bei dem verwendeten "Balsam" handelte es sich um ein jodhaltiges Präparat. Innerhalb von zwei bis drei Tagen wurden etwa 1 1/2 Tuben (200 mg Jod) aufgetragen.

Der Patient, 1,78 m groß, 79 kg schwer, befand sich in reduziertem Allgemeinzustand. Es bestanden starke motorische Unruhe, feinschlägiger Tremor der Hände, auffallend schnelle Carotispulsationen, Glanzaugen, angedeuteter Exophthalmus. Graefe (+), Möbius Ø, Stellwag Ø, Dalrymple +. Die Haut warm, hyperhidrotisch. Die Schilddrüse war

klein, weich, stark pulsierend mit deutlichem Schwirren. Es bestand eine Tachykardie von 142 Schlägen pro Minute bei regelmäßiger Herzaktion. Die Muskulatur war schlaff, hypoton, die grobe Kraft allgemein herabgesetzt. Im Bereich der Mm. ileopsoas, glutei und quadriceps femoris Paresen. Besonders auffallend war das "signe du tabouret". Der Neostigmintest war negativ.

Fall 7 (Engel (4))

Eine 45-jährige Patientin kam in die Klinik mit den Symptomen einer seit 4 Monaten bestehenden Hyperthyreose. Seit 2 Monaten beobachtete sie eine allgemeine Schwäche. Die Patientin wurde schon länger wegen einer bestehenden Herzinsuffizienz mit Digitoxin, Reserpin und Diuretica vom Typ der Thiazide behandelt. Zusätzlich litt sie noch an rheumatoider Arthritis, die mit Salizilaten behandelt wurde. Die Muskelschwäche und der Muskelschwund waren hauptsächlich auf die Schultergürtelmuskulatur beschränkt. Der Grundumsatz betrug + 49%. Die Schilddrüse war leicht diffus vergrößert. Das Graeffsche Zeichen war positiv, die Streckreflexe etwas gesteigert.

C) Thyreotoxische oculäre Myopathie

1. Symptomatik

Eine endokrine Ophthalmopathie läßt sich bei etwa 55% aller Patienten mit einer Hyperthyreose nachweisen (4, 5, 12, 13, 14, 21). Bei diesem Krankheitsbild findet man neben der Protrusio bulbi mitunter eine vermehrte Tränensekretion und eine Schwellung der Lider. Als weitere Symptome werden die Retraktion des Oberlides (Dalrymplesches Zeichen), das Zurückbleiben des Oberlides beim Blick nach unten (von Graefe Zeichen), sowie das Stellwagsche Zeichen, der seltenen Lidschläge, beobachtet. Zusätzlich treten noch eine Konvergenzschwäche, das sogenannte Moebiusche Zeichen, sowie Augenmuskelparesen auf.

2. Augenmuskelparesen

Die Augenmuskellähmungen treten in ungefähr 25% aller Fälle mit thyreotoxischen Myopathien auf (12, 17, 18). Hierbei sind meist die Augenheber, M. rectus superior und der M. obliquus inferior betroffen. Es können jedoch auch, meist seltener, der M. rectus lateralis und der M. rectus medialis paretisch sein. Eine engere Beziehung zwischen dem Grad des Exophthalmus und der Paresen besteht nicht, so daß selbst bei geringgradiger Protrusio bulbi eine erhebliche Motilitätsstörung vorliegen kann (17).

Mit Hilfe der Elektromyographie konnte festgestellt werden (12, 16, 17, 18, 19), daß es sich bei den Augenmuskelparesen um eine Myopathie der kontraktiven Mechanismen der Muskelfasern handelt. Hierbei liegen myotone Serienentladungen mit einer Frequenz von 150 - 200 Aktionspotentialen/sec. vor, die beispielsweise im M. rectus superior durch eine Blickintention nach oben ausgelöst werden können und nach zirka 7 - 10 Sekunden wieder abklingen. Ähnlich wie bei der Extremitätenmuskulatur sind sie als Ausdruck einer

myotonen Kontraktur der noch funktionstüchtigen Muskelfasern anzusehen. Im Unterschied zur thyreotoxischen Parese würde bei einer neurogenen Parese ein Ausfall der motorischen Einheiten zu erwarten sein und bei der spastischen Parese ein vermehrter unphysiologisch starker Einsatz der motorischen Einheiten nicht nur bei der Innervation, sondern auch wegen fehlender reziproker Hemmung in der Primärstellung und bei Entspannung des Muskels (12, 16, 17).

3. Histologische Befunde

a) Strukturelle Veränderungen des orbitalen Fettgewebes

Riley (20) beobachtete folgende Veränderungen des orbitalen Fettgewebes:

Zunahme der sauren Mukopolysaccharide, die von den Mastzellen gebildet werden. Diese Zellen liegen hierbei vorwiegend perivaskulär und enthalten neben Serotonin und Histamin auch Mukopolysaccharide. Weiter fand der Autor eine Zunahme des Wassergehaltes und nur bei der gleichzeitigen Hyperthyreose eine deutliche Zunahme des Fettgewebes.

b) Veränderungen der extraokularen Muskeln

Ultramikroskopische Befunde wurden erstmals von Kroll und Kuwabara (10) mitgeteilt. Die primären Veränderungen bestehen in:

1. Erweiterung der interzellulären Spalten zwischen den Muskelzellen;
2. Zunahme der interzellulären Grundsubstanz;
3. Infiltration von Rundzellen zwischen den Muskelzellen.

Die eigentlichen Muskelveränderungen sind sekundär und entsprechen den Veränderungen der quergestreiften Extremitätenmuskulatur.

tätenmuskulatur. Zusammenfassend handelt es sich um:

1. eine Hypertrophie und Abnormität der Mitochondrien;
2. eine focale myofibrilläre Degeneration, beginnend an den Z-Streifen;
3. eine umschriebene Erweiterung querverlaufender Tubuli, sowie
4. das Auftreten von papillären Falten als Zeichen atrophisch veränderter Muskelfasern.

D) Diskussion

Von einigen Autoren (21, 22) wird der pathogenetische Mechanismus der thyreotoxischen Myopathie in einer Störung des Kreatinstoffwechsels gesehen. Die Muskelzelle ist nicht in der Lage, das angebotene normale Kreatin aufzunehmen und zu verwerten. Kreatinphosphat und ATP im Muskel sind signifikant vermindert. Dies ist wahrscheinlich auf eine Verminderung der Kreatintoleranz zurückzuführen (21).

Hoch (6) beobachtete in vitro, daß Thyroxin (T_4) eine Schwellung der Mitochondrien bewirkt, die eine Verstärkung der Myopathie zur Folge haben soll.

Engel (5) behauptet, daß nicht Thyroxin (T_4) primär die mitochondriale Schwellung bewirkt, sondern die sekundär gesteigerte Sauerstoffaufnahme. Das Thyroxin vermehrt besonders den Sauerstoffverbrauch der Muskulatur. Damit, so meint der Autor, ist nicht die erhöhte T_4 Sekretion, sondern die erhöhte Sauerstoffaufnahme für eine Verschlechterung der Myopathie verantwortlich. Dies wird auch von Kammer und Mitarbeiter (8) angenommen.

Schimrig (22) sieht den pathogenetischen Mechanismus der thyreotoxischen Myopathie in einer Störung des Kreatinstoffwechsels. Die Muskelzelle ist nicht in der Lage, das angebotene normale Kreatin aufzunehmen und zu verwerten. Kreatinphosphat und ATP im Muskel sind deutlich vermindert, CPK im Serum eindeutig erhöht (21).

Eine klare Aussage über die Pathogenese der thyreotoxischen Myopathie konnte bisher von keinem Autor gemacht werden.

E) Zusammenfassung

Die thyreotoxische Myopathie ist analog der Hyperthyreose bei Frauen etwa 4 mal so häufig als bei Männern. Die Patienten suchen den Arzt meist nicht wegen der myopathischen Symptomè auf, sondern wegen den subjektiv schwerer empfundenen Zeichen der Hyperthyreose. Bevorzugt ist bei leichteren thyreotoxischen Myopathien die Schultergürtelmuskulatur, im weiteren Krankheitsverlauf häufen sich die myopathischen Zeichen im Bereich der Beckengürtelmuskulatur.

Als histologische Veränderungen fand man bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen eine Hypertrophie und Abnormität der Mitochondrien, eine focale Erweiterung des tubulären Systems und das Auftreten von papillären Falten, als Zeichen atrophisch veränderter Muskelfasern.

Die biochemischen Befunde ergaben eine Erhöhung des Serumkreatins und eine Erhöhung der Kreatininphosphokinase (CPK) im Serum. Alle anderen Serum- und Muskelelektrolyte und -enzyme lagen im Bereich der Norm.

Es zeigte sich, daß die thyreotoxische Myopathie nach Behandlung der Grundkrankheit, der Hyperthyreose, sei es durch Radiojod oder Thyreoidektomie, wieder vollkommen reversibel ist und keine Spätschäden zurückbleiben.

Eine endokrine Ophthalmopathie läßt sich bei 55% aller Patienten mit einer Hyperthyreose nachweisen. In der Hälfte aller Fälle treten Lähmungen, meist der Augenhebermuskulatur, auf. Eine Beziehung zwischen dem Grad der Parese und dem Exophthalmus wurde nicht beobachtet.

Die histologischen Muskelveränderungen entsprechen den Veränderungen der quergestreiften Extremitätenmuskulatur.

Die Pathogenese der thyreotoxischen Myopathie ist bisher nicht geklärt.

F) Literaturverzeichnis

- 1 Adams, R.D., Denny-Brown, D., Pearson, C.M.:
Diseases of muscle: A study in pathology:
Hoeber Medical Books, London, 1962
- 2 Bathurst, L.W.: A case of Graves' Disease associated
with idiopathic muscular atrophy: remarks. Lancet 2:
529 (1895)
- 3 Conway, M.J., Seibel, J.A., Eaton, R.P.: Thyreotoxi-
cosis and Periodic Paralysis: Improvement with Beta
Blockade
Annals of Internal Medicine 81: 332 (1974)
- 4 Engel, A.G.: Electron microscopi observations in
thyreotoxic and corticosteroid induced myopathies
Mayo Clin. Proc. 41: 785 (1966)
- 5 Engel, A.G.: Neuromuscular manifestations of Graves'
Disease
Mayo Clin. Proc. 47: 919 (1972)
- 6 Hoch, F.L.: Thyreotoxicosis as a disease of mitochon-
dria
New Engl. J. Med. 266: 498 (1962)
- 7 Hoerster, F.A., Schleusener, H., Schimmelpfennig, K.:
Die Bedeutung von thyreotropen Hormon (TSH), long-
acting thyroid stimulator (LATS) und exophthalmuspro-
duzierender Faktor (EPF) bei verschiedenen Formen der
Schilddrüsenüberfunktion
Dtsch. med. Wschr. 14: 673 (1967)
- 8 Kammer, G.M., Hamilton, C.R.: Acute bulbar muscle
dysfunction and hyperthyreoidism
Am. J. Med. 56: 464 (1974)
- 9 Kluthe, R., Mertz, D.P., Wesle, H., Veihelmann, D.:
Thyreotoxische Myopathie
Dtsch. med. Wschr. 91: 536 (1966)

- 10 Kroll, A.J., Kuwabara, T.: Distyroid ocular myopathy.
Anatomy histology and electron microscopy
Arch. Ophthal. 76: 244 (1966)
- 11 Labhardt, L.: Klinik der inneren Sekretion
2. Aufl. (1974) G. Thieme Verlag
- 12 Lerche, W.: Zur Klinik der endokrinen Ophthalmopathie
Fortsch. Med. 7: 278 (1974)
- 13 Millikan, C.H., Haines, S.F.: The thyroid gland in
relation to neuromuscular disease
Arch. intern. Med. 92: 5 (1953)
- 14 Nosedá, G.: Die chronische Myopathie bei Schilddrüsen-
überfunktion
Schw. Med. Wschr. 97: 797 (1967)
- 15 Oberdisse, K.: Die Krankheiten der Schilddrüse
1. Aufl. (1967) G. Thieme Verlag
- 16 Papst, W., Esslen, E.: Elektromyographische Unter-
suchungen bei endokriner Ophthalmopathie
Dtsch. Ophthal. Ges. 63: 154 (1960)
- 17 Papst, W.: Okuläre Myopathien
Ophthalmologica (Basel) 167: 341 (1972)
- 18 Pipeberger, H., Kälin, R., Wegmann, T.: Muskuläre
Störungen bei der Hyperthyreose
Schw. Med. Wschr. 85: 390 (1955)
- 19 Ramsey, I.D.: Muscle dysfunction in Hyperthyreodism
Lancet 2: 931 (1966)
- 20 Riley, F.C.: Orbital pathology in Graves' Disease
Mayo Clin. Proc. 47: 975 (1972)

- 21 Satoyoshi, E., Murakami, K., Kowa, H., Knoshita, M.,
Noguchi, K., Hoshina, S., Nishiyama, Y., Ito, K.:
Myopathy in thyrotoxicosis
Neurology 13: 645 (1963)
- 22 Schimrigk, K.: Klinik und Therapie stoffwechselbeding-
ter und anderer symptomatischer Myopathien
Der Internist 13: 97 (1972)

L e b e n s l a u f

Am 2. März 1948 wurde ich als einziges Kind meiner Eltern, Herrn Dr.med. Josef Baumüller, Arzt für Allgemeinmedizin und meiner Mutter Irmgard, geborene Fellner, in München geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich im Elternhaus. Nach dem Besuch der Volksschule Dachau-Nord trat ich in das Gymnasium in Dachau ein. Von dort wechselte ich in das Rupprecht-Gymnasium in München um, wo ich am 20. Juni 1970 die Reifeprüfung bestand. Mit Beginn des Wintersemester 1970/71 immatrikulierte ich mich an der Universität München zunächst für den Fachbereich der Naturwissenschaften. Nach erfolgter Zulassung zum Studium der Medizin legte ich im Herbst 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Nach dem Bestehen der ärztlichen Vorprüfung im Frühjahr 1973 verbrachte ich sämtliche klinischen Studiensemester an der Universität München.

